

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

Corresponding To
US 5877/68

国 313

AG

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-41059

(43) 公開日 平成 6 年 (1994) 2 月 15 日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 401/00		8619-4H		
A 6 1 K 31/59	A B J	9360-4C		
	A D F	9360-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願平4-333441	(71) 出願人	000003311 中外製薬株式会社 東京都北区浮間 5 丁目 5 番 1 号
(22) 出願日	平成 4 年 (1992) 10 月 30 日	(72) 発明者	宮本 勝仁 東京都豊島区高田 3 丁目 41 番 8 号 中外製薬株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平3-349340	(72) 発明者	久保寺 登 静岡県御殿場市駒門 1 丁目 135 番地 中外製薬株式会社内
(32) 優先日	平 3 (1991) 11 月 1 日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

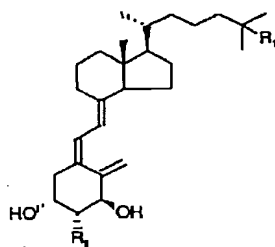
(54) 【発明の名称】 2 β 位に置換基を有するビタミン D 誘導体

(57) 【要約】

【構成】

式

誘導作用を有し、骨粗粒症や骨軟化症等のカルシウム代謝異常に基づく疾患の治療薬または抗腫瘍剤としての用途が期待される。



(式中 R₁ は水素原子または水酸基を表す。R₂ は直鎖あるいは分岐の低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基を表し、これらは水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基で置換されていてもよい。) で示される 1 α-ヒドロキシビタミン D 誘導体。

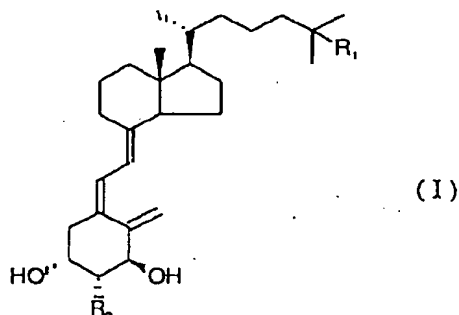
【効果】 この化合物は、カルシウム代謝調節作用や分化

1

【特許請求の範囲】

一般式 (1)

【化1】



(式中R₁は水素原子または水酸基を表す。R₂直鎖あるいは分岐の低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基を表し、これらは水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基で置換されていてもよい。)で示される1α-ヒドロキシビタミンD誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、生体内カルシウムの調節作用および腫瘍細胞等の分化誘導作用を有し、医薬例えば骨粗鬆症、骨軟化症等のカルシウム代謝異常に基づく疾患の治療薬または抗腫瘍剤として有用な新規ビタミンD誘導体、具体的には2β位に置換もしくは非置換の低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基を有するビタミンD₃誘導体に関するものである。

【0002】

【従来の技術】従来公知のビタミンD₃類としては、25-ヒドロキシビタミンD₃、1α, 25-ジヒドロキシビタミンD₃等の代謝産物である天然型のものとこれらの合成類似体である1α-ヒドロキシビタミンD₃、1α, 24-ジヒドロキシビタミンD₃、種々のフッ素ビタミンD₃等数多くの化合物がある。これらのビタミンD₃類のなかで、1α, 25-ジヒドロキシビタミンD₃や26, 27-ヘキサフルオロ-1α, 25-ジヒドロキシビタミンD₃等の化合物が強いカルシウム代謝調節作用を有し、種々の骨病変に有用であることは知られている。

【0003】また2β位に置換基を有するビタミンD₃誘導体としては、例えば、特公平3-14303号公告記載の1α, 25-ジヒドロキシ-2β-フルオロビタミンD₃や特開昭61-267549号公報記載の2β位に置換低級アルコキシ基を有するビタミンD₃が知られているが、2β位に置換あるいは非置換の、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基が導入されたビタミンD₃類は知られない。

【0004】

2

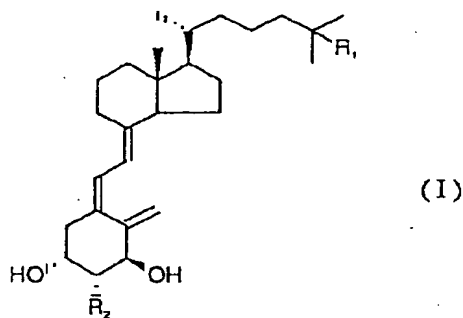
【発明が解決しようとする課題】従来公知の活性代謝物等の天然型ビタミンD₃類は、体内での代謝経路が確立されていて、医薬として用いる場合投与量等の制限が生じる。また、フッ素化された非天然型ビタミンD₃類は、フッ素を導入するという製造上の煩雑さがあるうえに、生体内で代謝を受けづらくなることが予想され、貯留しやすいために副作用が心配される。2β位に置換低級アルコキシ基を有するビタミンD₃類は、置換基がエーテル結合で導入されているため、生体内での代謝により切断される可能性がある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、グリニヤール試薬、有機リチウムなどの有機金属化合物の反応によりビタミンDの2β位に置換あるいは非置換の、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基を炭素-炭素結合で導入できることを見だし、これらは製造法も簡便であった。この知見に基づいて本発明をなすに至った。

【0006】すなわち、本発明は一般式 (I)

【化2】



(式中R₁は水素原子は水酸基を表す。R₂は直鎖あるいは分岐の低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基を表し、これらは水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基で置換されていてもよい。)で表されるビタミンD₃誘導体を提供するものである。

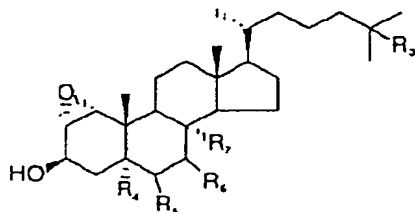
【0007】本発明で低級アルキル基とは、C₁からC₇の直鎖または分岐状の炭素鎖を表し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等を表す。低級アルケニル基とは、C₂からC₇の直鎖または分岐状の、1つ以上の2重結合を有する炭素鎖を表し、たとえば、ビニル基、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基などがあげられる。低級アルキニル基とは、C₂からC₇の直鎖または分岐状の、1つ以上の3重結合を有する炭素鎖を表し、たとえば、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基などがあげられる。これらはそれぞれ、ヒドロキシアルキル基、ハロアルキル基、アミノアルキル基、ヒドロキシアルケニル基、ハロアルケニル

3

基、アミノアルケニル基、ヒドロキシアルキニル基、ハロアルキニル基、アミノアルキニル基等の置換基を有するアルキル基、アルケニル基、アルキニル基でもよい。

【0008】本発明の化合物は、文献未載の新規化合物であり、例えば一般式

【化3】



(式中R₃は、水素原子または水酸基を表し、水酸基は保護されていてもよい。R₄、R₅、R₆、R₇はR₄とR₅、R₆とR₇がそれぞれ二重結合を形成しているか、R₅とR₆で二重結合を形成し、R₄とR₇で4-フェニル-1, 2, 4-トリアゾリン-3, 5-ジオン、マレイン酸ジエチルなど共役二重結合を保護し得るジェノファイルと結合していることを表す。)で表されるエポキシ化合物と、一般式

【化4】



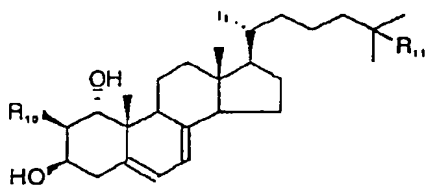
【0009】(式中R₈は、直鎖あるいは分岐の低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基を表し、これらは水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基で置換されていてもよい。置換基のうち水酸基、アミノ基は保護基をとんでもよい。Xは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子を表す。)で示される化合物、あるいは一般式

【化5】



【0010】(式中R₉は、直鎖あるいは分岐の低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基を表し、これらは水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基で置換されていてもよい。置換基のうち水酸基、アミノ基は保護基をとんでもよい。)で示される化合物を反応させることによって一般式

【化6】



【0011】(式中R₁₀は、直鎖あるいは分岐の低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基を表

4

し、これらは水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基で置換されていてもよい。置換基のうち水酸基、アミノ基は保護基をとんでもよい。R₁₁は水素原子または水酸基を表し、水酸基は保護されていてもよい。)で示されるプロビタミンD₃誘導体とし、続いて例えば特開昭50-84555号公報記載の光照射反応、熱異性化反応に付すことにより製造される。

【0012】化3の化合物と化4の化合物との反応に用いる溶媒としては、反応に不活性であればよく、好ましくはテトラヒドロフラン (THF) やジエチルエーテル等のエーテル系溶媒が用いられる。反応温度は、原料の種類、溶媒の種類、その他の条件により必ずしも一定しないが通常は-80℃から80℃の間を選択する。

【0013】反応に用いる化3の化合物は、例えばコレステロールまたは25-ヒドロキシコレステロールから特開昭50-84555号および50-84560号公報記載の方法にしたがって得られる。反応に用いる化4の化合物は、市販のグリニヤール試薬を用いても、置換もしくは非置換の、アルキルハライド、アルケニルハライド、アルキニルハライドと、金属マグネシウムから調製してもよい。化5の化合物は、市販の有機リチウム試薬を用いても、置換もしくは非置換の、アルキルハライド、アルケニルハライド、アルキニルハライドと、金属リチウムから調製してもよい。

【0014】

【発明の効果】本発明の化合物は、生体内カルシウムの調節作用および腫瘍細胞等の分化誘導作用を有し、医薬例えば骨粗鬆症、骨軟化症等のカルシウム代謝異常に基づく疾患の治療薬または抗腫瘍剤として有用である。

【0015】

【実施例】次に、実施例および参考例によって本発明をさらに詳しく説明するが、これにより本発明が限定されるものではない。

【0016】

【実施例1】

2β-エチル-1α, 3β-ジヒドロキシ-9, 10-セココレスター-5, 7, 10(19)-トリエンの合成法

1) 2β-エチル-1α, 3β-ジヒドロキシ-5, 7-コレスタジエンの合成

【0017】アルゴン雰囲気下、1α, 2α-エポキシ-5α, 8α-(3, 5-ジオキソ-4-フェニル-1, 2, 4-トリアゾリジノ)-6-コレステレン-3β-オール100mgをTHF 3mlに溶解し、エチルマグネシウムブロミドのTHF溶液(1.01mol/l) 2mlを加えて室温で19.5時間攪拌後、4時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩化アンモニウム水溶液、続いて食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。

5

残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル=3：2の混合溶媒で溶出して、無色結晶性の標記化合物51.2mg(収率69%)を得た。

[0018] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.62 (3H, s), 0.85 (3H, s), 0.88 (3H, s), 0.94 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.01 (3H, s), 3.80 (1H, m), 4.12-4.28 (1H, m), 5.30-5.38 (1H, m), 5.60-5.70 (1H, m). UV λ_{max} (EtOH) nm: 293, 282, 272, 263 (sh). MS m/z : 428 (M^+), 410, 342 (100%).

[0019] 11) 2 β -エチル-1 α , 3 β -ジヒドロキシ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成

[0020] 2 β -エチル-1 α , 3 β -ジヒドロキシ-5, 7-コレスタジエン32.6mgをエタノール350mlに溶解し、氷冷下アルゴンガスを通しながら、バイコールフィルターを通して400W高圧水銀灯で180秒光照射した。エタノールを減圧下留去した残渣をTHF 5mlに溶解して、窒素雰囲気下1.5時間加熱還流し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル=7：3の混合溶媒で溶出した。さらに分取用薄層クロマトグラフィー(シリカゲル；*n*-ヘキサン：酢酸エチル=7：3で2回展開、塩化メチレン：エタノール=9：1で2回展開)で精製して標記化合物0.59mgを得た。

[0021] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.55 (3H, s), 0.85 (3H, s), 0.88 (3H, s), 0.92 (3H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 0.99 (3H, s), 5.03 (1H, s), 5.39 (1H, s), 6.02 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 6.35 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$). UV λ_{max} (EtOH) 263nm. λ_{min} 229nm.

[0022]

[実施例2]

2 β -(4-ヒドロキシブチル)-1 α , 3 β -ジヒドロキシ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成法

1) 2 β -(4-ヒドロキシブチル)-1 α , 3 β -ジヒドロキシ-5, 7-コレスタジエンの合成

[0023] 窒素雰囲気下、-20~-25℃に冷却したエチルマグネシウムブロミドのTHF溶液(1.01mol/l) 4.3mlに4-クロロ-1-ブタノール400 μ lを加え、同温度で15分攪拌後、室温に戻した。この溶液にマグネシウム90mgを加えて、窒素雰囲気下、13.5時間加熱還流した。室温に戻した反応

6

混合物に、1 α , 2 α -エポキシ-5 α , 8 α -(3, 5-ジオキソ-4-フェニル-1, 2, 4-トリアゾリジノ)-6-コレステ-3 β -オール100mgをTHF 3mlに溶解して加え、窒素雰囲気下、1時間加熱還流した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出して、無色結晶性の標記化合物36.8mg(収率45%)を得た。

[0024] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.63 (3H, s), 0.85 (3H, s), 0.89 (3H, s), 0.95 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.00 (3H, s), 5.30-5.40 (1H, m), 5.58-5.68 (1H, m).

UV λ_{max} (EtOH) nm: 293, 282, 272, 263 (sh). MS m/z : 436 (100%, $\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$).

[0025] 11) 2 β -(4-ヒドロキシブチル)-1 α , 3 β -ジヒドロキシ-9, 10, セココレステ-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成

[0026] 2 β -(4-ヒドロキシブチル)-1 α , 3 β -ジヒドロキシ-5, 7-コレスタジエン18mgをTHF 300mlに溶解し、氷冷下アルゴンガスを通しながら、バイコールフィルターを通して400W高圧水銀灯で25秒光照射した。続いて、窒素雰囲気下1時間加熱還流し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン：エタノール=9：1で溶出して、標記化合物5.3mg(収率29%)を得た。

[0027] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.55 (3H, s), 0.85 (3H, s), 0.88 (3H, s), 5.00 (1H, s), 5.38 (1H, s), 6.01 (1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 6.34 (1H, d, $J=11.6\text{Hz}$). UV λ_{max} (EtOH) 263nm. λ_{min} 228nm.

[0028]

[実施例3] 1 α , 3 β -ジヒドロキシ-2 β -(6-ヒドロキシヘキシル)-9, 10-セココレステ-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成法

1) 1 α , 3 β -ジヒドロキシ-2 β -(6-ヒドロキシヘキシル)-コレステ-5, 7-ジエンの合成

[0029] アルゴン雰囲気下、-45~-55℃で、エチルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル溶液(3mol/l) 4.3mlのTHF (5ml)懸濁液に6-クロロ-1-ヘキサノール1.51g (11.0mmol)のTHF (5ml)溶液を徐々に滴下し、-15~-45℃で20分間攪拌後、さらに室温で20分間攪拌した。マグネシウム271mg (11.2mmol)

7

1)を加え、17時間加熱還流した。放冷後、1 α , 2 α -エポキシ-5 α , 8 α -(3, 5-ジオキソ-4-フェニル-1, 2, 4-トリアゾリジノ)-6-コレステレン-3 β -オール150mg (261 μ mol)のTHF (4.5ml)溶液を5分間かけて滴下し、1.5時間加熱還流した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、Hyflo Super-Cellで濾過後、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、分取用薄層クロマトグラフィー(シリカゲル; エタノール: ジクロロメタン=12:100)で粗精製後、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル: n-ヘキサン=6:1)で精製して、白色粉末状の標記化合物87mg (収率66%)を得た。

【0030】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.62 (3H, s), 0.87 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.94 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 0.98 (3H, s), 3.41 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.73 (1H, brs), 4.08-4.21 (1H, m), 5.28-5.36 (1H, m), 5.63 (1H, brd, $J=4.9\text{Hz}$)

IR (neat, cm^{-1}): 3330 (br), 2945, 2870

UV λ_{max} (EtOH) nm: 293, 282, 271

MS m/z : 500 (M^+), 43 (100%)

【0031】11) 1 α , 3 β -ジヒドロキシ-2 β -(6-ヒドロキシヘキシル)-9, 10-セココレスター-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成

【0032】1 α , 3 β -ジヒドロキシ-2 β -(6-ヒドロキシヘキシル)-コレスター-5, 7-ジエン47.1mg (94.1 μ mol)をエタノール200mlに溶解し、氷冷下、アルゴンガスをバブリングしながら、400W高圧水銀灯-バイコールフィルターを用い、3分45秒間光照射後、2時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られる残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル: n-ヘキサン=5:1)で精製し、白色粉末状の標記化合物11.1mg (収率24%)を得た。

【0033】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.55 (3H, s), 0.87 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.92 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 3.64 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.04 (1H, brd, $J=7.8\text{Hz}$), 4.15 (1H, brs), 5.01 (1H, s), 5.37 (1H, s), 6.03 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.34 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$)

IR (neat, cm^{-1}): 3345 (br), 2920, 2855

8

UV λ_{max} (EtOH): 263nm. λ_{min} 229nm

MS m/z : 500 (M^+), 43 (100%)

【0034】

【実施例4】2 β -(6-ヒドロキシヘキシル)-1 α , 3 β , 25-トリヒドロキシ-9, 10-セココレスター-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成法

1) 2 β -(6-ヒドロキシヘキシル)-1 α , 3 β , 25-トリヒドロキシ-コレスター-5, 7-ジエンの合

10 成

【0035】アルゴン雰囲気下、-20 $^{\circ}\text{C}$ 以下でエチルマグネシウムブロミド (3mol/l) のジエチルエーテル溶液4.3mlのTHF (15ml)懸濁液に、6-クロロ-1-ヘキサノール1.51g (11.0mmol)のTHF (5ml)溶液を徐々に滴下し、同温度で15分間攪拌後さらに室温で15分間攪拌した。マグネシウム271mg (11.2mmol)を加え、14時間加熱還流した。放冷後、1 α , 2 α -エポキシ-5 α , 8 α -(3, 5-ジオキソ-4-フェニル-1, 2, 4-トリアゾリジノ)-6-コレステレン-3 β , 25-ジオール100mg (170 μ mol)のTHF (5ml)溶液を徐々に滴下し、2時間加熱還流した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、Hyflo Super-Cellで濾過後、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル: n-ヘキサン=5:1)で粗精製後、分取用薄層クロマトグラフィー(シリカゲル; エタノール: ジクロロメタン=13:100で2回展開)で精製して、無色油状の標記化合物41mg (収率47%)を得た。

【0036】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.62 (3H, s), 0.96 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.99 (3H, s), 1.21 (6H, s), 3.61 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.75 (1H, brs), 4.09-4.23 (1H, m), 5.29-5.37 (1H, m), 5.65 (1H, brd, $J=5.1\text{Hz}$)

40 IR (neat, cm^{-1}): 3355 (br), 2935, 2860

UV λ_{max} (EtOH) nm: 294, 282, 272

MS m/z : 516 (M^+), 43 (100%)

【0037】11) 2 β -(6-ヒドロキシヘキシル)-1 α , 3 β , 25-トリヒドロキシ-9, 10-セココレスター-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成

【0038】2 β -(6-ヒドロキシヘキシル)-1 α , 3 β , 25-トリヒドロキシ-コレスター-5, 7-ジエン36.8mg (71.2 μ mol)をエタノール

50

9

200mlに溶解し、氷冷下アルゴンガスをバブリングしながら、400W高圧水銀灯-バイコールフィルターを用い、3分10秒間照射後、2.5時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られる残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（シリカゲル；酢酸エチル：n-ヘキサン=7：1）で精製し、白色粉末状の標記化合物7.9mg（収率21%）を得た。

【0039】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.55 (3H, s), 0.94 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.22 (6H, s), 3.64 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.99-4.09 (1H, m), 4.15 (1H, brs), 5.02 (1H, s), 5.37 (1H, s), 6.03 (1H, d, $J=10.7\text{Hz}$), 6.34 (1H, d, $J=10.7\text{Hz}$)
IR (neat, cm^{-1}): 3410 (br), 2970, 2865

UV λ_{max} (EtOH): 262nm. λ_{min} 228nm

MS m/z : 516 (M^+), 59 (100%)

【0040】

【実施例5】2 β -(4-ヒドロキシブチル)-1 α , 3 β , 25-トリヒドロキシ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10(19)-トリエンの合成法

i) 2 β -(4-ヒドロキシブチル)-1 α , 3 β , 25-トリヒドロキシコレステ-5, 7-ジエンの合成

【0041】アルゴン雰囲気下、-35~-45℃でエチルマグネシウムプロミド (3mol/l エーテル溶液) 4.3ml (12.9mmol) のTHF (15ml) 懸濁液に4-クロロ-1-ブタノール1.20g (11.0mmol) のTHF (5ml) 溶液を20分間かけて滴下し、-20℃以下で15分間攪拌後、さらに室温で30分間攪拌。マグネシウム271mg (11.2mmol) を加え、13.5時間加熱還流。放冷後、1 α , 2 α -エポキシ-5 α , 8 α -(3, 5-ジオキソ-4-フェニル-1, 2, 4-トリアゾリジノ)-6-コレステ-3 β , 25-ジオール100mg (170 μmol) のTHF (5ml) 溶液を10分間かけて滴下し、2時間加熱還流。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、Hyflo Super-Cellで濾過後、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；エタノール：酢酸エチル=1：50）で粗精製後、分取用薄層クロマトグラフィー（シリカゲル；エタノール：ジクロロメタン=15：100）で精製して、白色粉末状の標記化合物27mg（収率33%）を得た。

【0042】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{dms}-d_6 + \text{CDCl}_3$) δ : 0.62 (3H, s), 0.95 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 0.99 (3H, s), 1.20

10

(6H, s), 3.46 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.72 (1H, brs), 4.11-4.26 (1H, m), 5.28-5.35 (1H, m), 5.57-5.64 (1H, m)

IR (neat, cm^{-1}): 3390 (br), 2945, 2875

UV λ_{max} (EtOH) nm: 294, 282, 272

MS m/z : 488 (M^+), 59 (100%)

【0043】ii) 2 β -(4-ヒドロキシブチル)-1 α , 3 β , 25-トリヒドロキシ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10(19)-トリエンの合成

【0044】2 β -(4-ヒドロキシブチル)-1 α , 3 β , 25-トリヒドロキシコレステ-5, 7-ジエン16.7mg (34.2 μmol) をエタノール200mlに溶解し、氷冷下、アルゴンガスをバブリングしながら、400W高圧水銀灯-バイコールフィルターを用い、2分間照射後、2時間加熱還流。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（シリカゲル；エタノール：ジクロロメタン=1：7）で粗精製後、分取用薄層クロマトグラフィー（シリカゲル；エタノール：酢酸エチル=1：100）で精製して、白色粉末状の標記化合物4.0mg（収率24%）を得た。

【0045】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.55 (3H, s), 0.94 (3H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 1.22 (6H, s), 3.68 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 4.01-4.12 (1H, m), 4.16 (1H, brs), 5.02 (1H, s), 5.37 (1H, s), 6.03 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 6.34 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$)

IR (neat, cm^{-1}): 3385 (br), 2945, 2875

UV λ_{max} (EtOH): 264nm. λ_{min} 229nm
MS m/z : 488 (M^+), 133 (100%)

【0046】

【実施例6】2 β -メチル-1 α , 3 β , 25-トリヒドロキシ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10(19)-トリエンの合成法

i) 2 β -メチル-1 α , 3 β , 25-トリヒドロキシコレステ-5, 7-ジエンの合成

【0047】メチルマグネシウムプロミド (1mol/l THF溶液) 2ml (2.0mmol) に1 α , 2 α -エポキシ-5 α , 8 α -(3, 5-ジオキソ-4-フェニル-1, 2, 4-トリアゾリジノ)-6-コレステ-3 β , 25-ジオール100mg (170 μmol) のTHF (3ml) 溶液を加え、アルゴン雰囲気下2時間加熱還流。放冷後反応混合物を飽和塩化アンモニ

ウム水溶液に注ぎ、Hyflo Super-cellで濾過後、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、分取用薄層クロマトグラフィー（シリカゲル；酢酸エチル：n-ヘキサン=9：1）で粗精製後、分取用薄層クロマトグラフィー（シリカゲル；エタノール：ジクロロメタン=12：100）で精製して、白色粉末状の標記化合物17mg（収率23%）を得た。

【0048】¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.63 (3H, s), 0.96 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.01 (3H, s), 1.11 (3H, d, J=7.8 Hz), 1.22 (6H, s), 3.67 (1H, brs), 4.06-4.25 (1H, m), 5.33-5.43 (1H, m), 5.66-5.73 (1H, m)

IR (neat, cm⁻¹): 3380 (br), 2940, 2905

UVλ_{max} (EtOH) nm=293, 282, 272

MS m/z: 430 (M⁺), 59 (100%)

【0049】ii) 2β-メチル-1α, 3β, 25-トリヒドロキシ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成

【0050】2β-メチル-1α, 3β, 25-トリヒドロキシコレステ-5, 7-ジエン17.2mg (39.9 μmol) をエタノール200mlに溶解し、氷冷下、アルゴンガスをバブリングしながら、400W高圧水銀灯-バイコールフィルターを用い、2時間光照射後、2時間加熱還流。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（シリカゲル；酢酸エチル：n-ヘキサン=5：1）で精製して、白色泡状の標記化合物4.1mg（収率24%）を得た。

【0051】¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.55 (3H, s), 0.94 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.15 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.22 (6H, s), 3.95-4.03 (1H, m), 4.04 (1H, brs), 5.02 (1H, s), 5.37 (1H, s), 6.03 (1H, d, J=11.7 Hz), 6.35 (1H, d, J=11.7 Hz)

IR (neat, cm⁻¹): 3375 (br), 2930, 2870

UVλ_{max} (EtOH) = 264 nm. λ_{min} 228 nm

MS m/z: 430 (M⁺), 59 (100%)

【0052】

【実施例7】1α, 3β-ジヒドロキシ-2β-メチル-9, 10-セココレステ-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成法

i) 1α, 3β-ジヒドロキシ-2β-メチルコレステ-5, 7-ジエンの合成

【0053】メチルマグネシウムブロミド (1mol/l THF溶液) 2ml (2.0 mmol) に1α, 2α-エポキシ-5α, 8α-(3, 5-ジオキソ-4-フェニル-1, 2, 4-トリアゾリジノ)-6-コレステ-3β-オール100mg (174 μmol) のTHF (4ml) 溶液を加え、アルゴン雰囲気下2時間加熱還流。放冷後反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、Hyflo Super-Cellで濾過後、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、分取用薄層クロマトグラフィー（シリカゲル；酢酸エチル：n-ヘキサン=3：1）で精製して、淡黄色粉末状の標記化合物17mg（収率24%）を得た。

【0054】¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.62 (3H, s), 0.87 (6H, d, J=6.6 Hz), 0.94 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.00 (3H, s), 1.10 (3H, d, J=7.9 Hz), 3.65 (1H, brs), 4.13-4.26 (1H, m), 5.32-5.41 (1H, m), 5.69 (1H, brd, J=5.6 Hz)

IR (neat, cm⁻¹): 3345 (br), 2945, 2870

UVλ_{max} (EtOH) nm: 293, 282, 271

MS m/z: 414 (M⁺, 43 (100%))

【0055】ii) 1α, 3β-ジヒドロキシ-2β-メチル-9, 10-セココレステ-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成

【0056】1α, 3β-ジヒドロキシ-2β-メチルコレステ-5, 7-ジエン13.0mg (31.4 μmol) をエタノール200mlに溶解し、氷冷下、アルゴンガスをバブリングしながら、400W高圧水銀灯-バイコールフィルターを用い、1分55秒間光照射後、2時間加熱還流。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（シリカゲル；酢酸エチル：n-ヘキサン=2：1）で精製して、無色油状の標記化合物3.6mg（収率28%）を得た。

【0057】¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.55 (3H, s), 0.87 (6H, d, J=6.6 Hz), 0.92 (3H, d, J=5.9 Hz), 1.15 (3H, d, J=6.8 Hz), 3.95-4.02 (1H, m), 4.03 (1H, brs), 5.02 (1H, s), 5.37 (1H, s), 6.03 (1H, d, J=11.7 Hz), 6.35 (1H, d, J=11.7 Hz)

IR (neat, cm⁻¹): 3390 (br), 2945, 2930, 2870

13

UV λ_{max} (EtOH) : 262 nm. λ_{min} 227 nm

MS m/z : 414 (M^+), 148 (100%)

[0058]

【実施例8】 2 β -エチル-1 α , 3 β , 25-トリヒドロキシ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成法

1) 2 β -エチル-1 α , 3 β , 25-トリヒドロキシコレステ-5, 7-ジエンの合成

【0059】アルゴン雰囲気下、THF 5ml にエチルマグネシウムブロミドのTHF溶液 (1.04 mol/l) を2.4ml 加えた後、1 α , 2 α -エポキシ-5 α , 8 α -(3, 5-ジオキソ-4-フェニル-1, 2, 4-トリアゾリジノ)-6-コレステ-3 β , 25-ジオール 100mg のTHF (5ml) 溶液を加え、2.5時間加熱還流。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル; ジクロロメタン: エタノール=10:1) で精製して、無色油状の標記化合物 22.7mg (収率30%) を得た。

【0060】 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.63 (3H, s), 0.96 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.01 (3H, s), 1.05 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.22 (6H, s), 3.80 (1H, brs), 4.13-4.27 (1H, m), 5.30-5.40 (1H, m), 5.68 (1H, brd, $J=4.3$ Hz)

IR (neat, cm^{-1}) : 3400 (br), 2955, 2870

UV λ_{max} (EtOH) nm: 283, 272

MS m/z : 444 (M^+), 59 (100%)

【0061】ii) 2 β -エチル-1 α , 3 β , 25-トリヒドロキシ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成

【0062】2 β -エチル-1 α , 3 β , 25-トリヒドロキシコレステ-5, 7-ジエン 22.7mg をエタノール 200ml に溶解し、氷冷下、アルゴンガスをバブリングしながら、400W 高圧水銀灯-バイコールフィルターを用い、110秒間光照射後、3時間加熱還流。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル; ジクロロメタン: エタノール=20:1) で精製して、標記化合物 3.56mg (収率16%) を得た。

【0063】 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.55 (3H, s), 0.94 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 0.99 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.22 (6H, s), 4.00-4.10 (1H, m), 4.17 (1H, brs), 5.02 (1H, s),

14

5.38 (1H, s), 6.04 (1H-d, $J=11.0$ Hz), 6.34 (1H, d, $J=11.0$ Hz)

IR (neat, cm^{-1}) : 3410 (br), 2940, 2870

UV λ_{max} (EtOH) : 263 nm. λ_{min} 228 nm

MS m/z : 444 (M^+), 133 (100%)

[0064]

10 【実施例9】 1 α , 3 β -ジヒドロキシ-2 β -(4-ベンテニル)-9, 10-セココレステ-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成法

i) 1 α , 3 β -ジヒドロキシ-2 β -(4-ベンテニル)コレステ-5, 7-ジエンの合成

【0065】アルゴン雰囲気下、THF 5ml にマグネシウム 122mg を加えた後に、5-プロモ-1-ベンテン 595 μ l 及びヨウ素を少量加え、室温で2.5時間攪拌した。この反応混合物に1 α , 2 α -エポキシ-3 β -ヒドロキシ-5, 7-コレスタジエン 100mg のTHF (2ml) 溶液を加え、アルゴン雰囲気下2時間加熱還流。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル; 酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1) で精製して、無色油状の標記化合物 67.4mg (収率59%) を得た。

【0066】 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.62 (3H, s), 0.87 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 0.94 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.00 (3H, s), 3.76 (1H, brs), 4.07-4.21 (1H, m), 4.85-5.01 (2H, m), 5.30-5.40 (1H, m), 5.60-5.69 (1H, m), 5.70-5.95 (1H, m)

IR (neat, cm^{-1}) : 3480 (br), 2970, 2880

UV λ_{max} (EtOH) nm: 293, 282, 271

40 MS m/z : 468 (M^+), 55 (100%)

【0067】ii) 1 α , 3 β -ジヒドロキシ-2 β -(4-ベンテニル)-9, 10-セココレステ-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成

【0068】1 α , 3 β -ジヒドロキシ-2 β -(4-ベンテニル)コレステ-5, 7-ジエン 20mg をエタノール 200ml に溶解し、氷冷下、アルゴンガスをバブリングしながら、400W 高圧水銀灯-バイコールフィルターを用い、110秒間光照射後、2.5時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル; 酢酸エチル: n

15

ヘキサン=1:1)で精製して、標記化合物5.06 mg (収率25.3%)を得た。

[0069] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.55 (3H, s), 0.87 (6H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 0.92 (3H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 4.04-4.13 (1H, m), 4.15 (1H, br s), 4.88-5.08 (3H, m), 5.37 (1H, s), 5.70-5.94 (1H, m), 6.03 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 6.35 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$)

IR (neat, cm^{-1}): 3480, 2950, 2930, 2880

UV λ_{max} (EtOH): 263 nm, λ_{min} 229 nm

MS m/z : 468 (M^+), 147 (100%)

[0070]

【実施例10】2 β -(4-ペンテニル)-1 α , 3 β , 25-トリヒドロキシ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成法

i) 2 β -(4-ペンテニル)-1 α , 3 β , 25-トリヒドロキシコレステ-5, 7-ジエンの合成

[0071] アルゴン雰囲気下、THF 5 ml にマグネシウム 146 mg を加えた後に、5-ブロモ-1-ペンテン 713 μl 及びヨウ素を少量加え、室温で2時間攪拌した。この反応混合物に、3 β , 25-ジヒドロキシ-1 α , 2 α -エポキシ-5, 7-コレスタジエン 100 mg の THF (5 ml) 溶液を加え、アルゴン雰囲気下、2時間加熱還流。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル; ジクロロメタン: エタノール=20:1) で精製して、無色油状の標記化合物 32.8 mg (収率28%) を得た。

[0072] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.62 (3H, s), 0.96 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.01 (3H, s), 1.22 (6H, s), 3.76 (1H, br s), 4.17-4.18 (1H, m), 4.92-5.08 (2H, m), 5.31-5.39 (1H, m), 5.65-5.72 (1H, m), 5.74-5.91 (1H, m)

IR (neat, cm^{-1}): 3400 (br), 2940, 2870

UV λ_{max} (EtOH) nm: 294, 281, 271

MS m/z : 485 (M^+), 55 (100%)

[0073] ii) 2 β -(4-ペンテニル)-1 α , 3 β , 25-トリヒドロキシ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成

[0074] 2 β -(4-ペンテニル)-1 α , 3 β , 50

16

25-トリヒドロキシコレステ-5, 7-ジエン 32.8 mg をエタノール 200 ml に溶解し、氷冷下、アルゴンガスをバブリングしながら、400 W 高圧水銀灯-バイコールフィルターを用い、150 秒間光照射後、3時間加熱還流。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル; ジクロロメタン: エタノール=20:1) で精製して、標記化合物 8.08 mg (収率25%) を得た。

[0075] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.55 (3H, s), 0.94 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.22 (6H, s), 4.01-4.10 (1H, m), 4.16 (1H, br s), 4.91-5.09 (3H, m), 5.37 (1H, s), 5.75-5.92 (1H, m), 6.03 (1H, d, $J=11.2\text{ Hz}$), 6.34 (1H, d, $J=11.2\text{ Hz}$)

IR (neat, cm^{-1}): 3400 (br), 2950, 2980

UV λ_{max} (EtOH): 263 nm, λ_{min} 228 nm

MS m/z : 485 (M^+), 133 (100%)

[0076]

【実施例11】2 β -ブチル-1 α , 3 β -ジヒドロキシ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成法

i) 2 β -ブチル-1 α , 3 β -ジヒドロキシコレステ-5, 7-ジエンの合成

[0077] アルゴン雰囲気下、-70°C に冷却した THF 5 ml にノルマルブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.61 mol/l) 808 μl を加え、同温度でしばらく攪拌後、この溶液に1 α , 2 α -エポキシ-3 β -ヒドロキシ-5, 7-コレスタジエン 100 mg の THF (10 ml) 溶液を-70°C で加えた。次いで、3-ふた化ホウ素ジエチルエーテル 57.5 μl を加え、-70°C で20分攪拌した。さらに氷冷下30分攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル; ジクロロメタン: エタノール=35:1) で精製して、無色油状の標記化合物 14 mg (収率12%) を得た。

[0078] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.62 (3H, s), 0.87 (6H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 0.90-0.95 (6H, m), 1.02 (3H, s), 3.78 (1H, br s), 4.13-4.27 (1H, m), 5.32-5.40 (1H, m), 5.62-5.71 (1H, m)

IR (neat, cm^{-1}): 3400 (br), 2950, 2930, 2870

17

UV λ_{max} (EtOH) nm: 294, 282, 271

MS m/z : 456 (M^+), 55 (100%)

【0079】 i) 2 β -ブチル, 1 α , 3 β -ジヒドロキシ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10 (19), トリエンの合成

【0080】 2 β -ブチル-1 α , 3 β -ジヒドロキシコレステ-5, 7-ジエン14mgをエタノール200mlに溶解し、氷冷下、アルゴンガスをバブリングしながら、400W高圧水銀灯-バイコールフィルターを用い、80秒間光照射後次いで40秒間光照射し、3時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル; ジクロロメタン: エタノール=40:1) で精製して、標記化合物1.52mg (収率11%)を得た。

【0081】 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.55 (3H, s), 0.87 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 0.91-0.98 (6H, m), 4.01-4.10 (1H, m), 4.17 (1H, brs), 5.02 (1H, s), 5.37 (1H, s), 6.03 (1H, d, $J=11.5$ Hz), 6.34 (1H, d, $J=11.5$ Hz)

IR (neat, cm^{-1}): 3400 (br), 2960, 2930, 2870

UV λ_{max} (EtOH): 263nm. λ_{min} 228nm

MS m/z : 456 (M^+), 57 (100%)

【0082】

【実施例12】 2 β -ブチル-1 α , 3 β , 25-トリヒドロキシ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成法

i) 2 β -ブチル-1 α , 3 β , 25-トリヒドロキシコレステ-5, 7-ジエンの合成

【0083】 アルゴン雰囲気下、-70℃に冷却したTHF 5mlにノルマルブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.61mol/l) 1.94mlを加え、同温度でしばらく攪拌後、この溶液に3 β , 25-ジヒドロキシ-1 α , 2 α -エポキシ-5, 7-コレスタジエン100mgのTHF (5ml) 溶液を-70℃で加えた。次いで、3-ふた化ホウ素ジエチルエーテル55.2 μ lを加え、-70℃で30分攪拌した。さらに氷冷下30分攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル; ジクロロメタン: エタノール=10:1) で粗精製後、再度分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル; 酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1) で精製後して、無色油状の標記化合物9.5mg (収率8%)を得た。

18

【0084】 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.63 (3H, s), 0.89-0.98 (6H, m), 1.02 (3H, s), 1.22 (6H, s), 3.78 (1H, brs), 4.11-4.16 (1H, m), 5.32-5.31 (1H, m), 5.65-5.74 (1H, m)

IR (neat, cm^{-1}): 3400 (br), 2970, 2890

UV λ_{max} (EtOH) nm: 294, 282, 271

MS m/z : 472 (M^+), 59 (100%)

【0085】 i) 2 β -ブチル-1 α , 3 β , 25-トリヒドロキシ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成

【0086】 2 β -ブチル-1 α , 3 β , 25-トリヒドロキシコレステ-5, 7-ジエン9.5mgをエタノール200mlに溶解し、氷冷下、アルゴンガスをバブリングしながら、400W高圧水銀灯-バイコールフィルターを用い、80秒間光照射後、3時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル; 酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1) で精製して、標記化合物1.36mg (収率14%)を得た。

【0087】 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.55 (3H, s), 0.92 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 0.94 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.22 (6H, s), 4.01-4.10 (1H, m), 4.15 (1H, brs), 5.02 (1H, s), 5.38 (1H, s), 6.04 (1H, d, $J=10.9$ Hz), 6.35 (1H, d, $J=10.9$ Hz)

IR (neat, cm^{-1}): 3400 (br), 2930, 2880

UV λ_{max} (EtOH): 264nm. λ_{min} 228nm

MS m/z : 472 (M^+), 55 (100%)

【0088】

【実施例13】 1 α , 3 β , ジヒドロキシ-2 β -ベンチル-9, 10-セココレステ-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成法

i) 1 α , 3 β -ジヒドロキシ-2 β -ベンチルコレステ-5, 7-ジエンの合成

【0089】 アルゴン雰囲気下、THF 5mlにマグネシウム127mg及びヨウ素を少量加え、ヨウ素の色が消えるまで攪拌後、1-ブロモペンタン674 μ lを加え、室温で1.5時間攪拌した。この反応混合物に1 α , 2 α -エポキシ-5 α , 8 α - (3, 5-ジオキソ-4-フェニル-1, 2, 4-トリアゾリジノ)-6-コレステ-3 β -オール100mgのTHF (5ml)

1) 溶液を加え、2時間加熱還流。反応混合物に飽和塩

19

化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、分取用薄層クロマトグラフィー（シリカゲル；ジクロロメタン：エタノール＝20：1）で粗精製後、分取用薄層クロマトグラフィー（シリカゲル；酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：2）で精製して、無色油状の標記化合物18.8mg（収率23%）を得た。

【0090】¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.62 (3H, s), 0.87 (6H, d, J=6.6 Hz), 0.94 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.01 (3H, s), 3.77 (1H, brs), 4.10-4.22 (1H, m), 5.32-5.40 (1H, m), 5.67 (1H, brd, J=5.6 Hz)
IR (neat, cm⁻¹): 3400 (br), 2940, 2920, 2870
UV λ_{max} (EtOH) nm: 292, 282, 271
MS m/z: 470 (M⁺), 55 (100%)

【0091】ii) 1α, 3β-ジヒドロキシ-2β-ベンチル-9, 10-セココレステ-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成

【0092】1α, 3β-ジヒドロキシ-2β-ベンチルコレステ-5, 7-ジエン18.8mgをエタノール200mlに溶解し、氷冷下、アルゴンガスをバブリングしながら、400W高圧水銀灯-バイコールフィルターを用い、110秒間光照射後、3時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（シリカゲル；酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：3）で粗精製後、分取用薄層クロマトグラフィー（シリカゲル；酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：3）で精製して、標記化合物3.38mg（収率18%）を得た。

【0093】¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.55

20

(3H, s), 0.87 (6H, d, J=6.6 Hz), 0.92 (3H, d, J=6.0 Hz), 4.01-4.10 (1H, m), 4.15 (1H, brs), 5.02 (1H, s), 5.37 (1H, s), 6.03 (1H, d, J=11.1 Hz), 6.34 (1H, d, J=11.1 Hz)

IR (neat, cm⁻¹): 3400 (br), 2960, 2940, 2880

UV λ_{max} (EtOH): 264 nm. λ_{min} 228 nm

MS m/z: 470 (M⁺), 133 (100%)

【0094】

【参考例】

卵巣摘出ラットの骨塩量減少抑制効果

日本チャールズ・リバー社製のSD系雌性ラット（8カ月齢）にエーテル麻酔下卵巣摘除術（OVX）を施し、傷がほぼ回復した術後2週目より実施例2の化合物を0.1μg/kgの投与量にて週2回、3カ月間経口投与を行った。薬剤は、日清製油社製の食用油脂（O.D.O）に溶解して用いた。他に、無処置群（OVXしないでO.D.Oを投与する群）とOVX群（OVX後O.D.Oのみを投与する群）を作製した。

【0095】骨密度は、投与開始後1カ月毎に、ラットをフェノバルビタール麻酔下、仰向けに固定して、第2腰椎から第5腰椎までの平均骨密度を、アロカ社製二重X線骨塩量測定装置DCS-600を用いて測定した。薬物投与群および無処置群、OVX群の骨密度の変化を図1に示した。

【0096】

【図1】明らかに実施例2の化合物は、骨塩量の減少を抑制した。

【図面の簡単な説明】

【図1】薬物投与群および無処置群、OVX群の骨密度の変化を示す。

【図1】

